

補助事業概要の広報資料

補助事業番号 23-1-081

補助事業名 平成23年度 難病に関する研究機器の整備補助事業

補助事業者名 財団法人 地域社会振興財団

1. 補助事業の概要

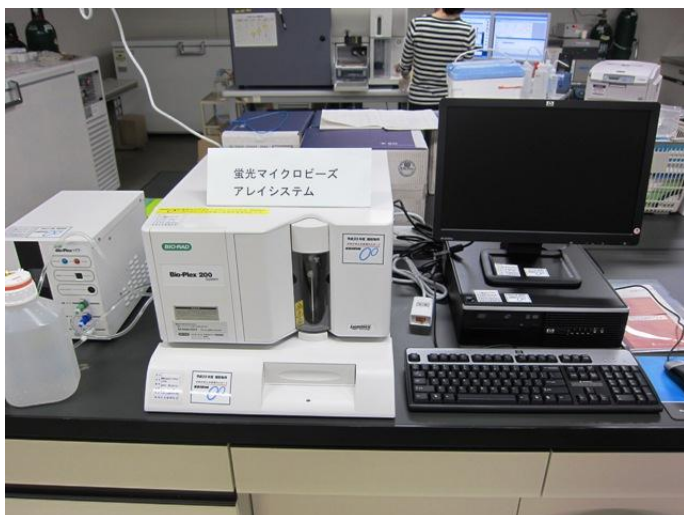
(1) 事業の目的

難病の早期発見・予防に資するため、研究用機器を整備して疾病の基礎的研究による病態解明等を図り、もって公益の増進に寄与する。

(2) 実施内容

難病に関する基礎的、総合的研究を円滑に行うため、下記の研究機器を整備した。
蛍光マイクロビーズアレイシステム

<蛍光マイクロビーズアレイシステム>



2. 予想される事業実施効果

競争的補助事業の補助金によって整備した研究機器を使用し実施した研究により、難病である白血病、リンパ腫、再生不良性貧血等の治療法である造血幹細胞移植における免疫機能再構築を解析する。これにより、合併症や移植後の臓器に対する免疫応答を解明することで、新たな治療法の開発が期待できる。

3. 本事業により作成した印刷物等
なし

4. 事業内容についての問い合わせ先

団体名： 財団法人 地域社会振興財団（チイキシャカイシンコウザイダン）

住所： 329-0498

栃木県下野市薬師寺 3311-160

代表者名： 理事長 香山 充弘（カヤマ ミチヒロ）

担当部署： 事務局 総務課（ジムキョク ソウムカ）

担当者名： 主事 坂本 かおり（サカモト カオリ）

電話番号： 0285-44-3840

F A X： 0285-44-7839

E-mail: zaitiiki@jichi.ac.jp

U R L: <http://www.zcssz.or.jp>

次ページ以降は、過去の補助事業の内容に関する資料となります。

競輪公益補助事業整備機器

1.肝炎ウイルスに関する研究

1	RNA/DNA分離分析システム	昭和63年
2	自動分析装置 7150	平成3年
3	生化学自動分析装置 7350型、7250型	平成6年
4	ベーリングELIZAプロセッサー III	平成6年
5	デンスitomーター コスモD-607	昭和62年
6	ベーリングELIZAプロセッサー II	昭和62年

2.貧血と白血球減少症に関する研究

1	自動吸光度記録装置	昭和49年
2	ウルトララックフラクシオンコレクター 2070ポンプ付	昭和56年
3	吸光度測定システム DU-7	昭和61年
4	生体高分子分離精製装置 バイオLC	昭和63年

3.血液凝固と線溶に関する研究

1	血小板計数分布測定装置 コールターカウンターZB1型	昭和49年
2	2波長クロマトスキャナー CS-930	昭和59年
3	遺伝子/蛋白質解析システム GTi	平成1年
4	ペプチド・シンセサイザー	平成3年
5	プロテイン・シーケンサー 476A	平成6年
6	マルチマイクロ瞬間分光分析システム DU-7500	平成6年
7	難治性血栓性疾患解析システム	平成18年
8	血栓形成メカニズム解析装置 GeminiEM	平成20年

4.超音波検査法の確立に関する研究

1	超音波診断装置用画像処理システム Σ -5/E	昭和63年
2	超音波診断装置 SSD-650	平成3年
3	電子走査型超音波断層装置 EUB-565型	平成3年
4	電子走査型超音波断層装置 EUB-555型	平成6年
5	乳腺・甲状腺用超音波診断装置 SSD-270/ASU-46	昭和60年

5.ピロリ菌に関する研究

1	組織解析装置 FV300-BX51BG	平成14年
2	癌遺伝子の同定・分子病理的機能解析システム	平成16年
3	胃癌発生に関わるヘリコバクター・ピロリ菌株解析システム AX80	平成11年

6.肺癌の遺伝子研究

1	レーザー細胞単離解析システム LMD-2	平成14年
2	細胞内mRNA・タンパク質動態解析システム	平成15年
3	FACSCalibur HGフローサイトメーター (4カラータイプ・アナライザータイプ)	平成16年
4	病態モデル動物解析システム	平成19年
5	肺癌モデルマウス解析システム MVX10+DP72	平成20年

1. 肝炎ウイルスに関する研究

肝炎ウイルスについての基礎的・臨床的研究は昭和 48 年の設立当初から継続的に進められてきた。

特に、B型肝炎の予防については、基礎的・臨床的研究により、母児感染の防御（母体がHBs抗原陽性かつHBe抗原陽性の場合、出生児は約90%感染）の基礎を確立した。この研究成果をもとに、昭和61年から行われている出生時の抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)投与、およびB型肝炎ワクチン接種による感染予防措置(表1)により、劇的なキャリア率の低下(2-3%から0.02-0.06%へ)をもたらし、その後の持続感染阻止を達成したことは、世界的に認められ、国民医療の向上に大きく寄与している。これらはB型肝炎後に発生する肝臓の発症の減少に重要な役割をはたしている。

また、B型に比べ慢性化しやすく、経年的に肝臓の発生率が高いことが問題になっているC型肝炎の本態解明についても積極的に取り組み、その成果として、C型肝炎ウイルスの特徴を明らかにし(表2)、C型慢性肝炎へのインターフェロン治療法の確立に寄与した。

さらに、他のウイルス性肝炎についての研究も広く行い、生肉食で発生するE型肝炎ウイルスを同定するとともに、新たな肝炎ウイルス候補としてのTTウイルス(図1)を発見した。いずれも、世界にインパクトある研究につながり、診断・治療法確立に寄与している。

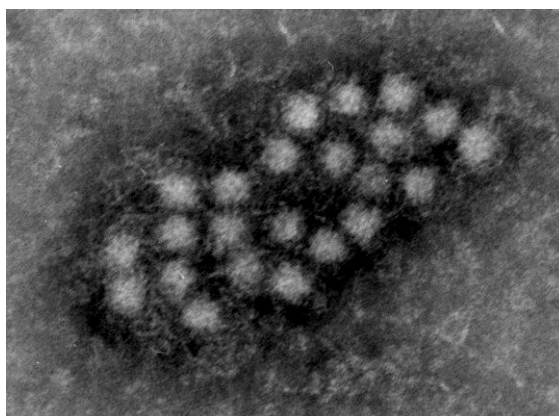


図1 TTウイルスの電子顕微鏡写真

	ワクチン	HBIG	母児感染	防御率
1群	3回	なし	9/38 (24%)	74%
2群	3回	1回	4/36 (11%)	88%
3群	3回	2回	2/38 (5%)	94%
4群	なし	なし	26/29 (90%)	0%

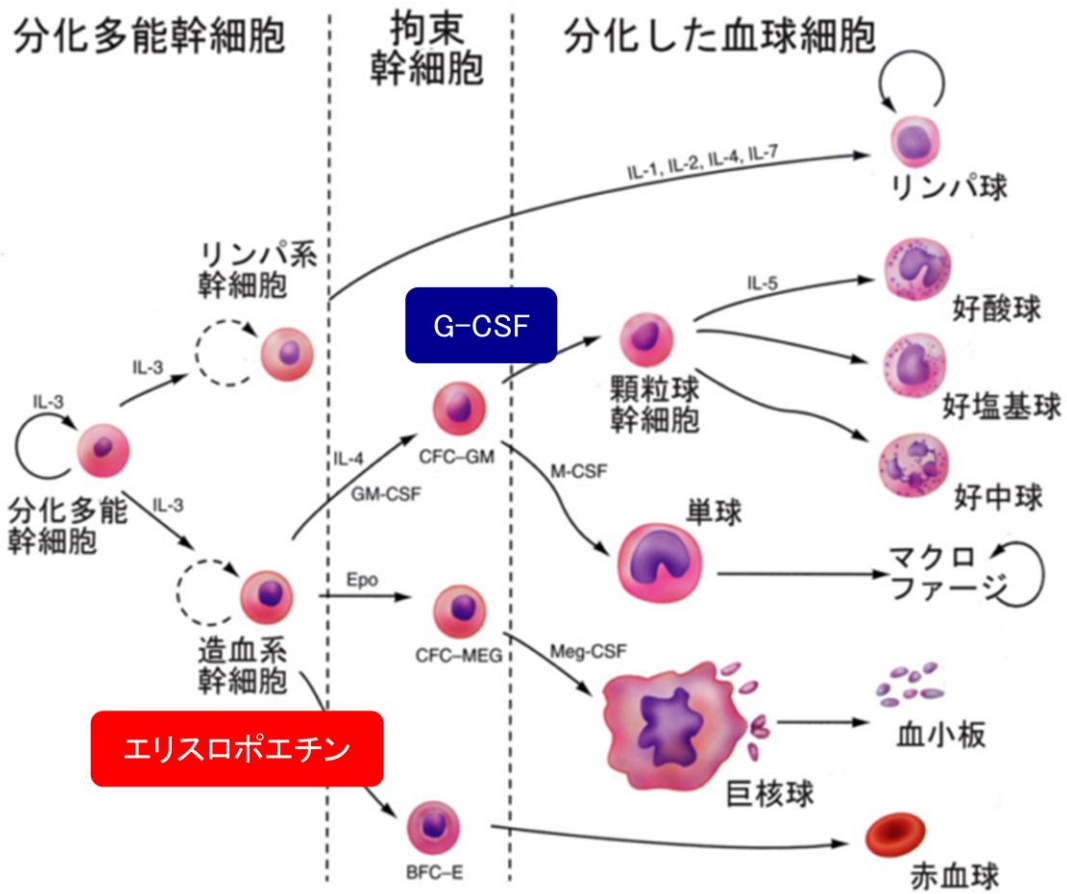
表1
B型肝炎ウイルスの
母児感染予防

遺伝子型	有効例
1b型	34/85 (40%)
2a型	22/26 (85%)
2b型	7/10 (70%)

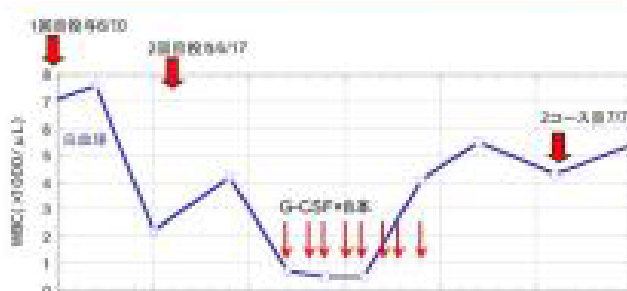
表2
C型慢性肝炎に対する遺伝子型別のインターフェロン単独療法の効果比較

2. 貧血と白血球減少症に関する研究

当初、貧血を対象として始まった本研究は、造血機構に関する研究へと発展し、その中で際立った成果は、エリスロポエチンおよびG-CSFの同定と造血刺激作用の解明である。基礎的研究により、いずれも血液幹細胞から分化する赤芽球・好中球（白血球のひとつ）の分化を促進することを明らかにした。その後、両者とも薬剤として開発され、前者は腎不全・透析時に必発する腎性貧血の治療薬として、後者は抗癌剤の副作用や再生不良性貧血による好中球減少の特効薬として日常臨床で使用されている。さらに最近では心筋梗塞や脳梗塞の後の組織再生にも効果があるとして注目を集めている。



G-CSF による白血球の回復



3. 血液凝固と線溶に関する研究

私たちの体の各臓器は血液の循環を介して酸素や栄養分の供給を受けています。血液は全身に張り巡らされている管（血管）で全身に運ばれています。この血管の中は血液が固まらないように調節されていますが、一方で怪我などの時には出血を最小限にするように血液を固めて出血を止めます。この血液を固める機能を止血と呼びます。この止血のメカニズムは大変巧妙に調節されており、血液が血管を塞ぐことなく、かつ出血を最小限に留めるように機能しています。血液がサラサラになりすぎると出血しやすくなりますが、逆に過度に止血機構がはたらくと血管内に血栓を生じ脳梗塞や心筋梗塞の原因となります。私たちの研究室では設立から40年間一貫して、この血栓・止血分野に関わる研究を継続し、臨床に役立つように日々努力をしています。その中でいくつかの研究内容を紹介したいと思います。

- 1) 血友病遺伝子治療：血友病は止血機構に関与する因子（血液凝固第VIII因子、または第IX因子）が欠乏することで出血を来しやすい遺伝性疾患です。現在は血友病に対して高価な濃縮因子製剤を用いて凝固因子を補充する治療が行われていますが、効果が8-12時間程度しか持続しないために出血時には頻回の治療を要します。アデノ随伴ウイルスベクター（AAV）やサル免疫不全ウイルスベクター（SIV）を用いて遺伝子治療の効果を様々な動物で検討しています。AAVを用いた血友病遺伝子治療は霊長類であるサルでもその効果が確認され、近い将来に血友病患者さんの治療に応用したいと考えています。経済効果もおおいに期待できます。
- 2) 凝固・線溶制御因子：当教室では線溶（血栓を溶かす機構）を制御するアルファ2プラスミンインヒビターを同定しました。また、原因不明の出血・血栓性疾患での各種凝固・線溶因子の異常症を発見し、その病態について報告しています。また各種線溶因子のノックアウトマウスを用いて、血栓止血以外の線溶因子の生理的役割について検討を続けています。
- 3) 血栓性疾患の病態生理：自治医大各科と提携し播種性血管内凝固症候群（DIC）や冠動脈疾患、抗リン脂質抗体症候群などの診断法や治療法、その臨床予後について解析をおこなっています。自治医大卒業生をはじめ、全国の医師ともインターネットなどを利用して同様の臨床コンサルテーションを進めています。
- 4) 血小板内シグナル伝達：血小板は止血機構の初期に関与する血液細胞です。血小板のシグナル伝達機構を検索し、新規抗血小板療法の可能性などについて検討を行なっています。

血小板の機能について研究を継続して実施し、成果をえた。これらの研究は、いずれも世界で高い評価を受けている。

4. 超音波検査法の確立に関する研究

超音波装置は、技術の進歩により、1970年代後半から画像の改善が顕著となった。

その検査画像診断としての特徴は、①装置が小さく可搬性があること②安全なこと③装置自体が比較的安価なことなどであり、地域の医療機関で診療を行う医師にとっては画像診断法として大変重要な位置を占める。

1980年ころから、その装置の開発、利用領域の拡大が進められ、現在では、心臓、産婦人科、腹部、乳腺などといずれの分野においても、大変重要な位置を占める検査となった。

この領域で行われた研究で重要なのは、装置の開発と応用であり、従来の心臓、腹部に加え、胸部、眼科、甲状腺、産婦人科など広い領域への応用を行うことで、新たな装置の可能性、また血流診断へと及んだ。さらに、それまで一般的でなかった超音波装置の検診への利用を積極的に行い、栃木県、福島県の間部などのへき地を対象に、5台の超音波装置を使用した腹部超音波検診を行い、肝硬変、肝腫瘍、脂肪肝、胆石症を発見した。超音波併用検診は、これまでの血液・尿検査に比べより多くの受検者を得ることができ、住民の健康増進と疾病の早期発見、健康意識の向上等に寄与することとなり、住民から感謝されている。これらは、超音波検診の先駆けとしての役割を担い、現在全国各地で行われている腹部超音波検診の普及、されには乳癌検診へと影響した。

この派生として、伊東研究員らが開発に携わった、新たな三次元表示超音波装置及びそれを使用した検査法は、現在、産科では一般的な検査として普及し、心臓領域では精密検査に広く利用されている。

さらに、超音波検査法がリアルタイムで観察できる特長を生かし、当時診断の難しかった腭癌の穿刺細胞診を行い、良好な結果を得た。その後、超音波画像を見ながらの穿刺術は、乳腺、肝臓、甲状腺などでは一般的に普及している。



胎児の横顔



胎児の鼻と口

5. ピロリ菌に関する研究

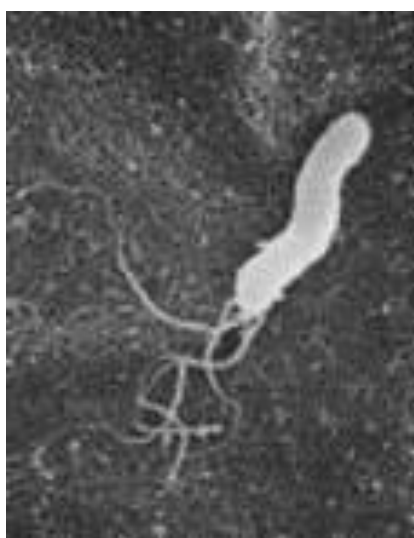
ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) は、 $2\sim 3 \times 0.45\mu\text{m}$ の大きさのらせん状をした細菌で、胃に存在する。1982年オーストラリアのパーズで Warren と Marshal によって確認され、我が国では、40歳以上では約70%で、全国民の約半数が感染しているとされている。

この細菌はウレアーゼという酵素を多量に持っており、これを使って胃の中にある尿素をアンモニアに変化させることで、胃酸を中和し自分が生存できる環境を整えている。ここで問題なのはウレアーゼおよびその影響で発生する物質であり、これらは化学的に消化管の組織に障害を与える。

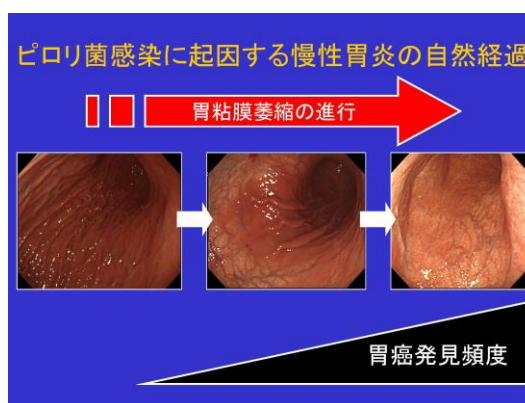
この菌と関連が深い疾患は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、過形成性ポリープ、逆流性食道炎などが知られ、萎縮性胃炎の大部分はピロリ菌感染が原因とされている。

胃癌の発生に対する影響も危惧され、本菌もその発現に重要な役割をする腸上皮化生の存在は、胃癌になる危険性を4~10倍に増加させると報告されている。

この研究では、ピロリ菌自体の性質、増殖に関する研究以外に、菌の有無による胃壁の腸上皮化生の発生、さらにその場合の細胞異型の発生頻度など積極的に研究が行われ、その後の診断・治療に寄与している。



ピロリ菌



6. 肺癌の遺伝子研究

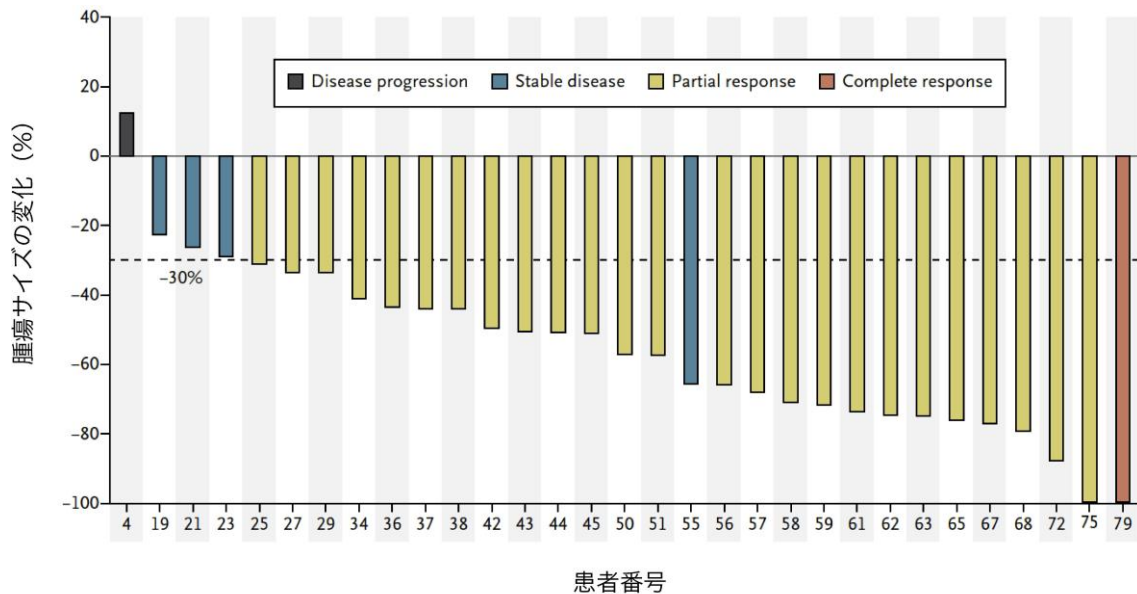
我が国では、肺癌のため平成 17 年に約 6 万 2 千人が死亡しており、癌死因の第一位を占めている。その治療法として主体となる抗癌剤による化学療法は、残念ながら長期の延命が期待できないのが現状である。しかし、最近、非喫煙者の肺癌症例で、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子の変異が発見され、この変異を有する肺癌に対してその活性阻害剤であるゲフィチニブの有効性が示されたが、肺癌症例の多くを占める「喫煙による肺癌」が、具体的にどのような遺伝子異常を有しているのかは不明であった。

本分担研究員の研究者 (間野ら) は、喫煙者で発生した肺癌細胞内に存在する mRNA を抽出し、その中に存在する発癌遺伝子である EML4-ALK を発見した。この遺伝子変異は、肺癌の約 1 割の症例において観察される。

マウスの研究で、この遺伝子をもつマウスでは肺癌が発生し、その阻害薬の投与で速やかにその腫瘍は消失した。この発見は、喫煙者での肺癌の診断治療にとって大変有意義なものであり、肺癌の遺伝子診断だけでなく、今後治療面においてこの遺伝子変異陽性の患者には EML4-ALK 阻害薬が治療の決め手となる可能性が高いことから、この研究成果をもとに、治療薬の開発が開始されつつある。

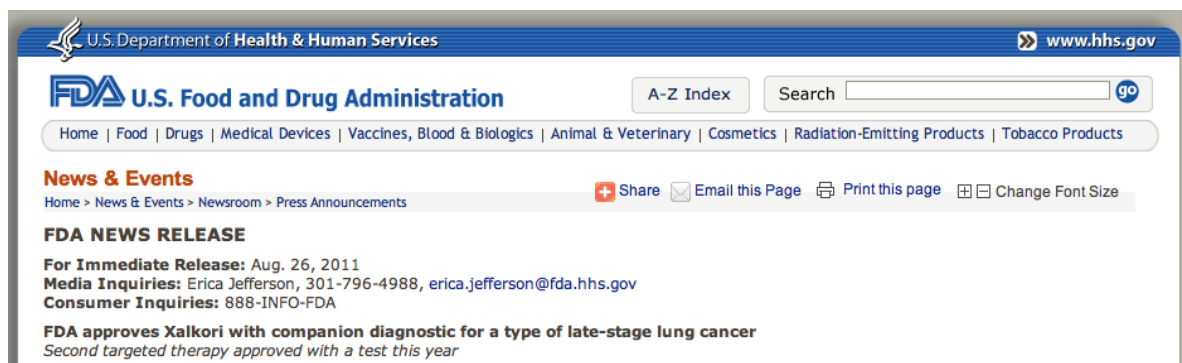
すなわち、EML4-ALK 阻害剤は、今後、世界中で何十万人もの肺癌患者の救命に役立つと期待される。

なお、既知の肺癌原因遺伝子である EGFR 異常は非喫煙者、アジア人、女性に多く認められる点で異なり、今回の発見の意義は大きい。



図：EML4-ALK 遺伝子陽性肺癌に対する ALK 阻害剤の治療効果

説明：我々が発見した EML4-ALK 肺癌に対する分子標的治療薬である ALK 阻害剤 (crizotinib) の第 I/II 相臨床試験の結果が発表された (New England Journal of Medicine 誌 363 巻 1693-1703 ページ)。この図はその治療成績を表すものであり、棒グラフの一つ一つが各患者の肺癌サイズを表しており、ALK 阻害剤治療に伴い腫瘍サイズが大きくなったか小さくなったかを表している。本図が示すように、ほとんど全ての患者で腫瘍サイズに著明な縮小が認められ、部分寛解+完全寛解が約 9 割という驚くべき治療効果が明らかになった。



図：ALK 阻害剤の米国における薬剤承認

説明：2007 年の我々の EML4-ALK がん遺伝子の報告からわずか 4 年で、しかも第 III 相臨床試験の途中でありながら、2011 年 8 月 26 日に ALK 阻害剤は米国 FDA にて薬剤として承認された (図は FDA のホームページ)。これはがんの分子標的治療薬開発史上最速のスピードであり、和学の発見が肺癌の特効薬を世界にもたらしたことになる。